

Рекомендована д. фармац. наук, проф. Т. А. Грошовим
УДК 615.1; 615.453.6
DOI 10.11603/2312-0967.2017.4.8343

ВАЛІДАЦІЯ ВИРОБНИЦТВА ТАБЛЕТОК «УРОНЕФРОН»

© В. Л. Шевіна¹, Н. В. Хохленкова², М. І. Борщевська¹, В. А. Коноваленко¹

ПАТ «Фармак»¹, Київ

Національний фармацевтичний університет², Харків

v.shevina@farmak.ua

Мета роботи. Надати документальні докази, які підтвердять, що процес виробництва препарату «Уронефрон» у формі таблеток, вкритих плівковою оболонкою, приводить до отримання продукту встановленої якості.

Матеріали і методи. Валідаційні дослідження проводили на 3 серіях препарату. Валідація процесу виробництва таблеток «Уронефрон» проведена на всіх стадіях технологічного процесу з визначенням критичних параметрів, а саме: підготовка сировини, отримання маси для таблетування, зберігання таблетмаси, таблетування, нанесення плівкової оболонки на таблетки-ядра.

Результати й обговорення. Для визначених критичних параметрів технологічного процесу отримання продукту проводили валідаційні випробування, які дозволяють визначити допустимі межі відхилення цих параметрів.

Результати проведення валідаційних випробувань на кожній стадії технологічного процесу виготовлення таблеток «Уронефрон» відповідають критеріям прийнятності.

Висновок. Валідація процесу виробництва таблеток «Уронефрон» підтвердила кваліфікацію виробничого персоналу і дотримання ним прописаних параметрів; показала, що технологічне обладнання ділянки в змозі забезпечити відтворюваність параметрів технологічного процесу виробництва, що призводить до очікуваного рівня якості напівпродукту і готової продукції; продемонструвала відтворюваність і стандартність показників якості напівпродукту і готової продукції відповідно до нормативної документації.

Ключові слова: валідаційні випробування; критерії прийнятності; технологічний процес; таблетки «Уронефрон».

Вступ. Проведення валідації та ревалідації технологічних процесів є обов'язковою частиною Належної виробничої практики та вимагається чинними нормативними документами 1. У п. 25 Додатку 15 вказаного документа рекомендується обсяг валідаційних робіт проводити для трьох послідовних серій/циклів препарату в межах остаточно узгоджених параметрів. У майбутньому процеси і процедури слід піддавати періодичній критичній ревалідації, щоб гарантувати, що вони зберегли здатність приводити до очікуваних результатів. Також слід здійснювати періодичну оцінку технічних засобів, систем, обладнання і процесів для підтвердження того, що вони продовжують функціонувати затвердженим чином. Наведені вище вимоги пояснюють актуальність питання валідації процесів [2].

Стандарти та керівні документи свідчать, що частина вимог GMP, виконання яких буде гарантувати, що технічні засоби, допоміжні системи, обладнання, технологічні процеси, аналітичні методики постійно будуть забезпечувати випуск і контроль готової продукції згідно з затвердженими специфікаціями, міститись в проведенні валідації [2, 3].

Дотримання встановлених умов виробництва нестерильних лікарських засобів є запорукою отримання якісної продукції та забезпечення безпеки споживачів.

Одним із критеріїв, що впливає на якість препаратів, є автоматизація процесів виробництва. Це дозволяє максимально виключити людський фактор при проведенні технологічного процесу. Проведення валідації технологічних процесів призводить до оптимізації параметрів, можливості автоматизувати процес та є необхідним заходом при переведенні препарату на ділянку, сертифіковану за GMP.

Ефективно організована валідація технологічних процесів за міжнародними стандартами є обов'язковою складовою життєвого циклу виробництва лікарських засобів, одним із процесів у системі управління якістю сучасних фармацевтичних компаній та поєднує у собі підходи, що викладені у правилах Належної виробничої практики (GMP) та стандартах ISO серії 9000 [1, 3, 4]. Вона спрямована, в першу чергу, на отримання продукції гарантованої якості, доведеної ефективності та встановленої безпеки [5, 6, 7, 10]. Валідація технологічних процесів відповідно до вимог належної виробничої практики проводиться з метою підтвердження, що процес, дії персоналу та функціонування систем, які забезпечують даний технологічний процес, повною мірою відповідають призначенню та дозволяють отримати очікувані результати. Валідація є процесом (діяльністю), що триває протягом всього життєвого циклу продукту

і забезпечує гарантовану якість продукту з урахуванням усіх можливих змін, що виникають з часом [11].

Дослідження з валідації повинні сприяти належній виробничій практиці; їх слід проводити відповідно до встановлених методик. Результати і висновки мають бути запротокольовані. Якщо вводять нову виробничу рецептуру або спосіб виготовлення, то мають бути виконані дії, які демонструють їхню придатність для рутинного (серійного) виробництва. Має бути доведено, що встановлений процес при використанні специфікованих матеріалів і обладнання дозволяє постійно одержувати продукцію необхідної якості. Істотні зміни виробничого процесу, включно будь-яку зміну обладнання або матеріалів, що може вплинути на якість продукції та/або відтворюваність процесу, мають пройти валідацію [1].

Тому проведення валідації технологічного процесу виробництва таблеток «Уронефрон» є необхідним заходом постановки лікарського засобу на виробництво.

Метою нашої роботи було надати документальні докази, які підтверджують, що процес виробництва препарату «Уронефрон» у формі таблеток, вкритих плівковою оболонкою, приводить до отримання продукту встановленої якості.

Для досягнення даної мети в рамках валідації процесу слід було: оцінити стандартність і відтворюваність критичних параметрів технологічного процесу; підтвердити, що дотримання технологічних параметрів виробничих операцій, встановлених під час розробки, послідовно і відтворено забезпечує прийнятний рівень якості напівпродукту і готової продукції; продемонструвати, що вплив несприятливих факторів (ризиків) на якість і безпеку вироблених лікарських засобів мінімізовано; розслідувати і обґрунтувати можливі відхилення.

Виробництво таблеток «Уронефрон», що випускаються на підприємстві, здійснюється в класі чистоти D. Захист продукту від контамінації досягається: 1) під час зважування сировини – односпрямованим потоком повітря; 2) при транспортуванні продукту з контейнера в устаткування – щільним з'єднанням контейнера з обладнанням; 3) при прямому контакті з матеріалом обладнання під час технологічного процесу – підбором матеріалу обладнання; 4) відсутністю рециркуляції повітря з приміщень з імовірним підвищенням пилоутворенням; 5) під час прямого контакту продукту з повітрям – фінішним очищенням повітря фільтрами.

Сировина, пакувальні матеріали, що використовуються у виробництві лікарського засобу, проходять щосерійний вхідний контроль. На стадії фармацевтичної розробки нами було виділено критичні параметри технологічного процесу, на підставі яких було проведено валідацію технологічного процесу таблеток «Уронефрон», вкритих плівковою оболонкою.

Матеріали і методи. Валідаційні дослідження проводили на 3 серіях препарату. Валідацію процесу виробництва таблеток «Уронефрон» проведено на всіх стадіях технологічного процесу з визначенням критичних параметрів, а саме: підготовка сировини, отримання маси для таблетування, зберігання таблетмаси, таблетування, нанесення плівкової оболонки на таблетки-ядра (табл. 1). Для виробництва таблеток «Уронефрон» використовуються контейнерний змішувач Bin Blender з ємностями (бінами), виготовлені з нержавіючої сталі AISI 316L об'ємом 200 л, 400 л, 600 л і 1200 л.

Результати й обговорення. Для визначення критичних параметрів технологічного процесу отримання продукту проводили валідаційні випробування, які

Таблиця 1. Методики досліджень на кожній стадії виробничого процесу

Назва стадії	Методики дослідження
Підготовка сировини	Методики відбору і контролю проб відповідно до специфікації на сировину і вихідні матеріали
Отримання маси для таблетування	Зважування на електронних вагах Візуальний контроль параметрів техпроцесу Методики контролю показників якості відповідно до специфікації на таблетмасу
Зберігання таблетмаси	Незалежний контроль техпроцесу на відповідність дій персоналу вимогам технологічного регламенту Візуальний контроль параметрів техпроцесу Методики контролю показників якості відповідно до специфікації на таблетмасу після зберігання
Таблетування	Незалежний контроль техпроцесу на відповідність дій персоналу вимогам технологічного регламенту Візуальний контроль параметрів техпроцесу Методики контролю показників якості відповідно до специфікації на нерозфасовані таблетки
Нанесення плівкової оболонки на таблетки-ядра	Незалежний контроль техпроцесу на відповідність дій персоналу вимогам технологічного регламенту Візуальний контроль параметрів техпроцесу Методики контролю показників якості відповідно до специфікації на нерозфасовані таблетки, вкриті оболонкою

дозволяють визначити допустимі межі відхилення цих параметрів.

Схему точок відбору проб на стадії приготування таблетмаси при проведенні валідації процесу представлено на рисунку 1.

Результати аналізів на стадії приготування таблетмаси у пробах із контейнера представлено на рисунку 2.

У процесі валідації технологічного процесу виробництва таблеток «Уронефрон» отримано результати для трьох валідаційних серій препарату. Після підтвердження статистичної відповідності валідаційних серій дані об'єднували. Результати наведено в таблиці 2.

Результати, отримані в ході проведення валідаційних робіт, знаходяться в межах встановлених критеріїв прийнятності.

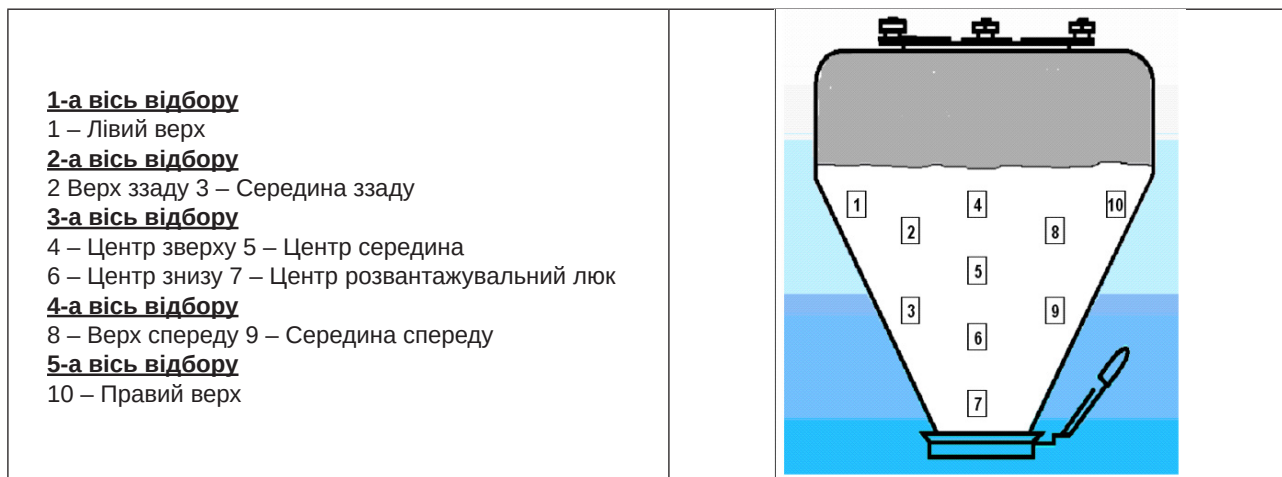


Рис. 1. Схема точок відбору проб із контейнера.

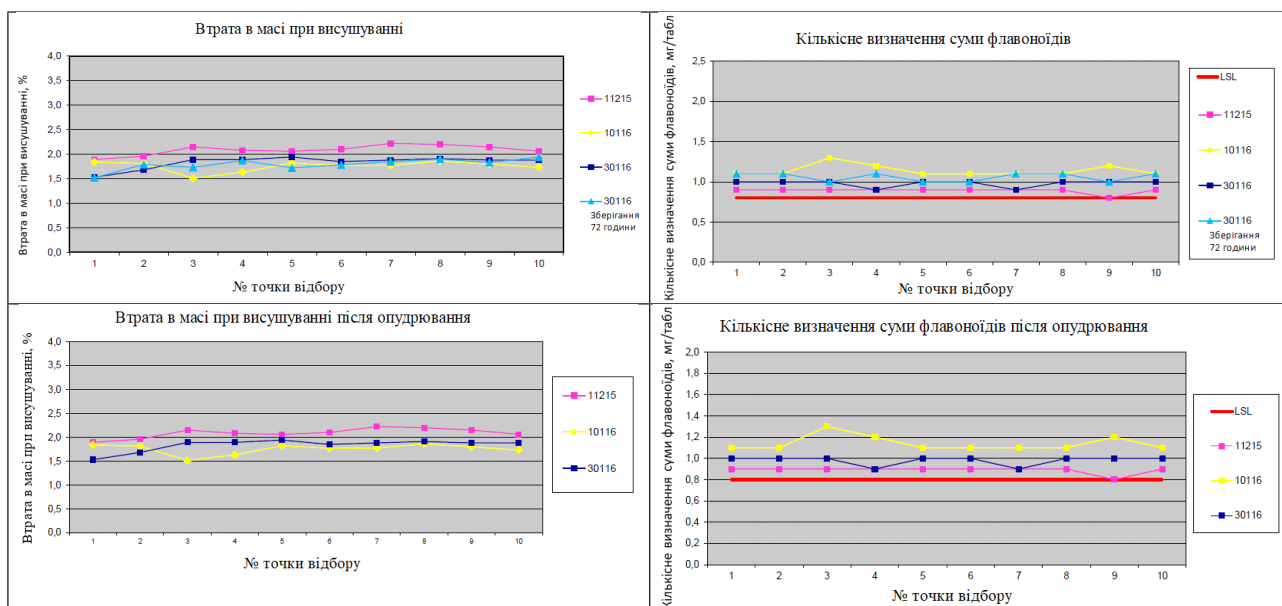


Рис. 2. Результати аналізу таблетмаси.

Таблиця 2. Моніторинг критичних показників якості напівпродукту

Стадія / операція процесу	Контрольований показник	Критерій прийнятності	Результат	Відповідність
1	2	3	4	5
Підготовка сировини				
	Втрата в масі при висушуванні (Сухий екстракт з 9 рослин)	Не більше 6,0 %	(1,8–3,0) %	Відповідає

1	2	3	4	5
	Вода (Лактоза моногідрат 200))	(4,5–5,5) %	(5,07–5,18) %	Відповідає
	Втрата в масі при прожарюванні (Аеросил)	Не більше 5,0 %	(2,6–2,7) %	Відповідає
	Втрата в масі при висушуванні (МКЦ 102)	Не більше 7,0 %	1,0 %	Відповідає
	Втрата в масі при висушуванні (магнію стеарат)	Не більше 6,0 %	(1,5–1,6) %	Відповідає
	Розмір часток (сухий екстракт з 9 рослин)	Інформативна величина	D(10) (28,7–33,2) мкм D(50) (97,9–100) мкм D(90) (200–208) мкм	Відповідає
	Розмір часток (Магнію стеарат)	Інформативна величина	D(10) (0,876–1,65) мкм D(50) (3,80–7,83) мкм D(90) (15,5–18,8) мкм	Відповідає
Отримання маси для таблетування				
Опудрю- вання	Втрата в масі при висушуванні	Інформативна величина	(1,51–2,22)%	Відповідає
	Кількісне визначення суми флавоноїдів	Не менше 0,8 % у перерахунку на рутин	(0,8–1,3) %	Відповідає
	Насипна густина	0 ударів (0,350– 0,750) г/мл 10 ударів 500 ударів 1250 ударів	(0,476–0,499) г/мл (0,506–0,520) г/мл (0,576–0,613) г/мл (0,591–0,629) г/мл	Відповідає
	Сипучість	(1,0–8,0) г/с	(2,6–2,7) г/с	Відповідає
	Кут відкосу	(30–50) °	(40,1–40,3)°	Відповідає
	Фракційний склад	Менше 2 мм 100 % Менше 125 мкм Не менше 20 %	100 % (38,45–41,29) %	Відповідає
Зберігання таблетмаси				
	Втрата в масі при висушуванні	Інформативна величина	(1,52–1,94)%	Відповідає
	Кількісне визначення суми флавоноїдів	Не менше 0,8 % у перерахунку на рутин	(1,0–1,1) %	Відповідає
	Насипна густина	0 ударів (0,350– 0,750) г/мл 10 ударів 500 ударів 1250 ударів	0,479 г/мл 0,510 г/мл 0,586 г/мл 0,601 г/мл	Відповідає
	Сипучість	(1,0–8,0) г/с	2,8 г/с	Відповідає
	Кут відкосу	(30–50) °	40,1°	Відповідає
	Фракційний склад	Менше 2 мм 100 % Менше 125 мкм Не менше 20 %	100 % 40,53 %	Відповідає
	Мікробіологічна чистота	Аеробні м/о 1000 КОЕ/г Дріжджові і цвілеві гриби 100 КОЕ/г Escherichia coli Відсутні	Менше 100 КОЕ/г Менше 10 КОЕ/г 0	Відповідає

1	2	3	4	5
Таблетування				
	Середня маса таблеток-ядер	(0,4275–0,4725) г RSD≤5% CpK≥1	(0,4469–0,4593) г RSD = 1,56 % CpK = 1,35	Відповідає
	Стійкість до роздавлювання	Не менше 40 Н	(56–100) Н	Відповідає
	Середня висота	Не більше 5,4 мм	(4,8–5,0) мм	Відповідає
	Середній діаметр	(10,8–11,2) мм	11,0 мм	Відповідає
	Розпадання	Не більше 20 мин.	(12–18) мин.	Відповідає
Нанесення плівкової оболонки на таблетки-ядра				
	Середня маса таблеток, вкритих плівковою оболонкою	(0,449–0,496) г RSD≤5%	(0,468–0,476) г RSD = (0,25–0,46) %	Відповідає
	Розпадання	Не більше 30 мин.	(15–30) мин.	Відповідає
	Кількісне визначення суми флавоноїдів	Не менше 0,8 % в перерахунку на рутин	(0,8 –1,0) %	Відповідає

Висновок. Валідація процесу виробництва таблеток «Уронефрон» підтвердила кваліфікацію виробничого персоналу і дотримання ним прописаних параметрів; показала, що технологічне обладнання ділянки в змозі забезпечити відтворюваність параметрів

технологічного процесу виробництва, що призводить до очікуваного рівня якості напівпродукту і готової продукції; продемонструвала відтворюваність і стандартність показників якості напівпродукту і готової продукції відповідно до нормативної документації.

ВАЛИДАЦИЯ ПРОИЗВОДСТВА ТАБЛЕТОК «УРОНЕФРОН»

В. Л. Шевина¹, Н. В. Хохленкова², М. И. Борщевская¹, В. А. Коноваленко¹

ПАО «Фармак»¹, Киев

Национальный фармацевтический университет², Харьков

v.shevina@farmak.ua

Цель работы. Предоставить документальные доказательства, которые подтвердят, что процесс производства препарата таблеток «Уронефрон», покрытых пленочной оболочкой, приводит к получению продукта установленного качества.

Материалы и методы. Валидационные исследования проводились на 3 сериях препарата. Валидация процесса производства таблеток «Уронефрон» проведена на всех стадиях технологического процесса и определены критические параметры, а именно: подготовка сырья, получение массы для таблетирования, выдержка таблетной массы, таблетирование, нанесение пленочной оболочки на таблетки-ядра.

Результаты и обсуждение. Для определенных критических параметров технологического процесса получения продукта проводили валидационные испытания, которые позволяют определить допустимые пределы отклонения этих параметров.

Результаты проведения валидационных испытаний на каждой стадии технологического процесса изготовления таблеток «Уронефрон» соответствуют критериям приемлемости.

Вывод. Валидация процесса производства таблеток «Уронефрон» подтвердила квалификацию производственного персонала и соблюдение прописанных параметров; показала, что технологическое оборудование на производственном участке в состоянии обеспечить воспроизводимость параметров технологического процесса производства, что приводит к ожидаемому уровню качества полупродукта и готовой продукции; продемонстрировала воспроизводимость и стандартность показателей качества полупродукта и готовой продукции в соответствии с нормативной документацией.

Ключевые слова: валидационные испытания; критерии приемлемости; технологический процесс; таблетки «Уронефрон».

MANUFACTURE VALIDATION OF TABLETS "URONEFRON"

V. L. Shevina¹, N. V. Khokhlenkova², M. I. Borshchevska¹, V. A. Konovalenko¹

JSC «Farmak»¹, Kyiv

National University of Pharmacy², Kharkiv

v.shevina@farmak.ua

The aim of the work. Providing the documentary evidence, which will confirm that «Uronefron» manufacturing process in the form of film-coated tablets yields the manufacture of the product with the established quality.

Materials and Methods. Validation studies were performed on 3 product batches.

Process validation for «Uronefron» tablets was conducted on all stages of production process defining the critical parameters i.e. raw material preparation, production of tablet blend, hold of tablet blend, tableting, film-coating of tablet cores.

Results and Discussion. For the defined critical process parameters of the product manufacture, the validation tests, which permit to define the allowable excursion limits for these parameters, were performed.

The results for validation tests at each stage of «Uronefron» production process meet the eligibility criteria.

Conclusions. Process validation for «Uronefron» tablets has confirmed the qualification of the production personnel and adherence to the prescribed parameters; has demonstrated that the production equipment of the site is capable of reproducing the parameters of manufacturing process that will yield the expected quality level of the intermediate product and finished products; has demonstrated the reproducibility and standardness of the quality attributes for intermediate product and finished product, according to regulatory documentation.

Key words: validation test; acceptance criteria; technological process, «Uronefron» tablets.

Список літератури

1. Лікарські засоби. Належна виробнича практика: настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2015. – К. : «Морион», 2015.
2. Шкляєв С. А. Обґрунтування та встановлення критерію прийнятності при валідації технологічних процесів на фармацевтичному підприємстві / С. А. Шкляєв // Фармацевтичний журнал. – 2012. – С. 43–46.
3. Валідація процесів. Належна виробнича практика: настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.5:2016. – К. : «Морион», 2016. – С. 23.
4. Системи управління якістю. Вимоги: (ISO 9001:2000, IDT): ДСТУ ISO 9001-2001. – [На заміну ДСТУ ISO 9001-95, ДСТУ ISO 9002-95, ДСТУ ISO 9003-95; чинний від 2001-06-27]. – К. : Держспоживстандарт України. – 2001. – С. 33 – (Національний стандарт України).
5. Бармина А. Рекомендации профессионалов. Квалификация и валидация в свете требований GMP / А. Бармина // Еженедельник Аптека. – 2008. – № 17 (638). – С. 84-85.
6. Final Concept Paper. Q 10: Pharmaceutical Quality Systems dated 9 September 2005. – ICH SC, 10 November 2005. – Режим доступу до сайту: <http://www.ich.org>.

7. Good manufacturing practice for pharmaceutical products: Main principles./ World Health Organization technical Report Series. – 2003. – № 908. – Mode of access: <http://www.who.int>
8. Good manufacturing practice for sterile pharmaceutical products. In: WHO Expert Committee on Specification for Pharmaceutical Preparations. Thirty-sixth report. WHO Technical Report Series, # 902. Annex 6 – World Health Organization. – 2002. – 220 p.
9. PIC/S Recommendations PI 006-3 «Validation master plan installation and operational qualification non-sterile process validation; Cleaning validation». – 2007. – P. 26. Mode of access: <http://www.picscheme.org/index.php>.
10. PIC/S Recommendations PI 007-3 «On the validation of aseptic processes». – 2007. – P. 17 – Mode of access: <http://www.picscheme.org/index.php>.
11. Шестопа́л О. А. Розробка підходів до валідації технологічного процесу виробництва стерильних лікарських засобів / О. А. Шестопа́л, Ю. В. Підпружников // Управління, економіка та забезпечення якості в фармацію. – 2008. – Т. I, № 2.

References

1. Medicines. Good manufacturing practice. [Лікарські засоби. Належна виробнича практика: настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2016] Kyiv: Morion, 2016. Ukrainian.
2. Shklayev SA. [Substantiation and establishment of the eligibility criterion for the validation of technological processes in the pharmaceutical enterprise]. Farmatsev zhurn., 2012: 43-6. Ukrainian
3. Validation of processes. Good manufacturing practice. [Валідація процесів. Належна виробнича практика:

- настанова СТ-Н МОЗУ] 42-3.5:2016. – Kyiv: Morion, 2016. Ukrainian.
4. Quality management systems. Requirements [Системи управління якістю. Вимоги]: (ISO 9001: 2000, IDT): DSTU ISO 9001-2001. [To replace DSTU ISO 9001-95, DSTU ISO 9002-95, DSTU ISO 9003-95; effective from 2001-06-27]. Kyiv: Derzhspozhyvstandart of Ukraine 33 (National standard of Ukraine). Ukrainian.
5. Barmina A. Recommendations of professionals. Quali-

fication and Validation in the light of the requirements of GMP. Yezhenedelnik Apteka. 2008;17(638): 84-5. Russian.

6. Final Concept Paper. Q 10: Pharmaceutical quality systems dated 9 September 2005. – ICH SC, 10 November 2005. – Available from: <http://www.ich.org>.

7. Good manufacturing practice for pharmaceutical products: main principles. World Health Organization technical Report Series. 2003;908. – Available from: <http://www.who.int>

8. Good manufacturing practice for sterile pharmaceutical products. In: WHO Expert Committee on Specification for Pharmaceutical Preparations. Thirty-sixth report. WHO

Technical Report Series, # 902. Annex 6 – World Health Organization. 2002: 220.

9. PIC/S Recommendations PI 006-3 «Validation master plan installation and operational qualification non-sterile process validation; Cleaning validation». 2007: 26. – Available from: <http://www.picscheme.org/index.php>.

10. PIC/S Recommendations PI 007-3 «On the validation of aseptic processes». 2007: 17. – Available from: <http://www.picscheme.org/index.php>.

11. Shestopal OA, Pidpruzhnikov YuV. [Development of approaches to validation of the process of production of sterile medicinal products]. Upravlinnia, ekon. ta zabezpech. yakos. v farmatsii. 2008;1(2).

Отримано 14.09.2017